

대한내분비학회지: 제20 권 제 4 호 2005

□ 증 례 □

담낭암을 동반한 말단비대증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

남지선 · 김철식 · 공지현 · 김혜진 · 박진아 · 박종숙
안철우 · 이세준 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

A Case of Acromegaly with Gall Bladder Cancer

Ji Sun Nam, Chul Sik Kim, Jee Hyun Kong, Hai Jin Kim, Jin A Park, Jong Suk Park,
Chul Woo Ahn, Se Joon Lee, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Acromegaly is a systemic endocrine disorder due to an excessive release of growth hormone, which increases the serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Elevated levels of these hormones are assumed to increase the incidence of malignant tumors in patients with acromegaly, due to by stimulating the growth and maturation of cells. In particular, IGF-1 is considered to be closely related with the development of colon polyps and colon cancers. Studies suggest that various malignant tumors, including thyroid cancer, brain tumor and renal cell carcinomas, are also more common in patients with acromegaly. Here, a case of gall bladder cancer in a patient with acromegaly, and the possible relationships between these two disorders, is reported (J Kor Soc Endocrinol 20:401~406, 2005).

Key Words: Acromegaly, Gall bladder cancer, Growth hormone, Insulin-like growth factor-1

서 론

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1의 과도한 분비로 인해 발생하는 전신적인 내분비질환이다. 말단비대증 환자는 증가된 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1의 성장촉진작용으로 인해 다양한 심혈관계, 호흡기계, 내분비계 합병증 및 악성 종양 발생 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다[1]. 특히, 인슐린양 성장인자-1은 대장용종 및 대장암 발생과 깊은 연관성이 있고, 그 이외에도 말단비대증 환자에서 갑상선암, 뇌종양, 신장암 등의 발생이 증가한다고 보고 되어 있다[2]. 본 저자들은 아직까지 보고 되지 않은 담낭암이 동반된 말단비대증 1예를 경험하고 이 두 질환의 가능한 연관성에 대해 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 ○ 금, 여자, 46세

주 소: 1주일 간의 황달 및 우상복부 통증

과거력: 9년 전에 난소 자궁내막성 낭종(ovarian endometrial cyst)으로 난소 절제술 시행 받았으며, 8년 전부터 고혈압을 진단받고 약물 복용 중이다.

현병력: 환자는 6년 전 서서히 손발이 커지고 주변 사람들로부터 얼굴이 변했다는 이야기를 듣고 한 대학병원을 방문하여 말단비대증이 의심된다는 이야기를 들었으나 더 이상의 검사를 거절하고 별다른 치료없이 지내던 중, 4년 전 다른 대학 병원을 방문하여 뇌 자기공명 사진 촬영 결과 뇌하수체 거대선종에 의한 말단비대증으로 진단받고 수술을 권유받았으나 거절하고 지냈다. 환자는 내원 1달 전부터 전신통증, 두통, 시야장애, 어지럼증이 심해져 본원 신경외과 내원하여 뇌 자기공명 사진 촬영하고 결과를 기다리던 중, 1주일 전부터 갑자기 황달 및 우상복부 통증이 발생하여 응

접수일자: 2005년 3월 31일

통과일자: 2005년 7월 4일

책임저자: 안철우, 연세대학교 의과대학 내과학교실

급실로 내원 하였다.

가족력: 특이 사항 없음

직업력: 주부

이학적 소견: 내원 당시 의식은 명료하였고 급성병색을 보이며, 신장은 158 cm, 체중 62 kg, 혈압 187/107 mm Hg, 맥박 96회/분, 호흡수 16회/분, 체온은 36.6℃이었다. 피부는 노랑고 따듯하였고 안와상연 (frontal bossing)이 경미하게 관찰되었고 비교 (nasal bridge)가 깊었으며 하악골은 크고 돌출되어 있었다 (Fig. 1). 갑상선은 커져있지 않았고 촉진되는 결절은 없었다. 액모의 소실은 관찰되지 않았으며 유침 분비 소견은 없었다. 흉부의 이상소견은 없었으며 복부진찰 상, 우측 늑골밑으로 간이 3횡지 정도로 만져

졌고 우상복부 압통이 있었다. 손가락과 발가락이 거칠게 커져 있었으며 연성 섬유종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사 상 백혈구 $7,760/\text{mm}^3$ (중성구 75%, 임파구 16.7%, 단핵구 5.9%, 호산구 0.2%) 이었으며, 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 36.0%, 혈소판 $236,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학검사 상 aspartate aminotransferase 283 IU/L, alanine aminotransferase 611 IU/L, 총 빌리루빈 11 mg/dL, 직접 빌리루빈 8.9 mg/dL로 폐색성 황달 소견 보였고, 공복혈당 8.2 mmol/L, blood urea nitrogen 1.5 mmol/L, creatinine $62.1 \mu\text{mol/L}$, 총단백 70 g/L, 알부민 39 g/L, Na 137 mmol/L, K 4.3 mmol/L, Ca 2.7 mmol/L, inorganic phosphorus 1.6 mmol/L, 총콜레스테롤 7.5 mmol/L



Fig. 1. Acral bony overgrowth results in increased hand and foot size, and prognathism; soft tissue swelling results in coarse facial features and large fleshy nose.

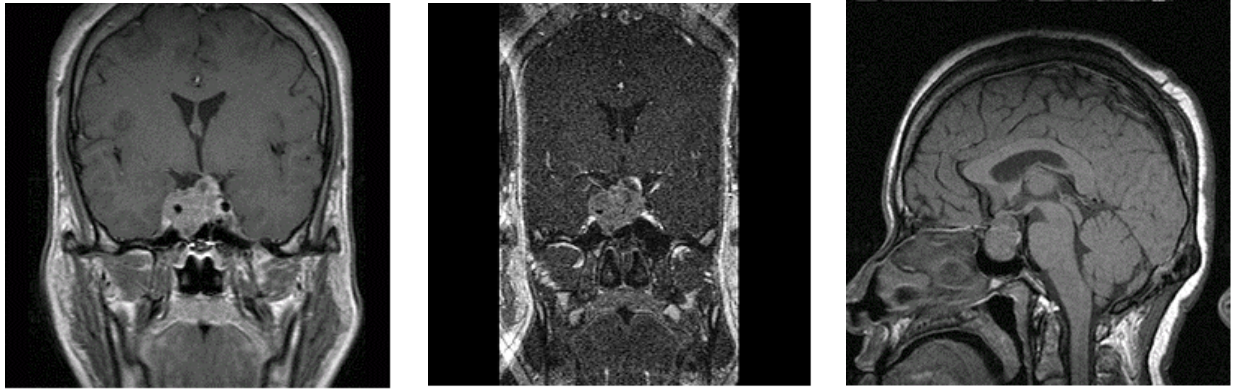


Fig. 2. Sella MRI: There is a 3.2×2.5 cm sized, heterogeneously enhancing, irregular mass lesion. It extends into suprasella lesion and invasively extends into right side carotid sinus, while encircling right carotid artery

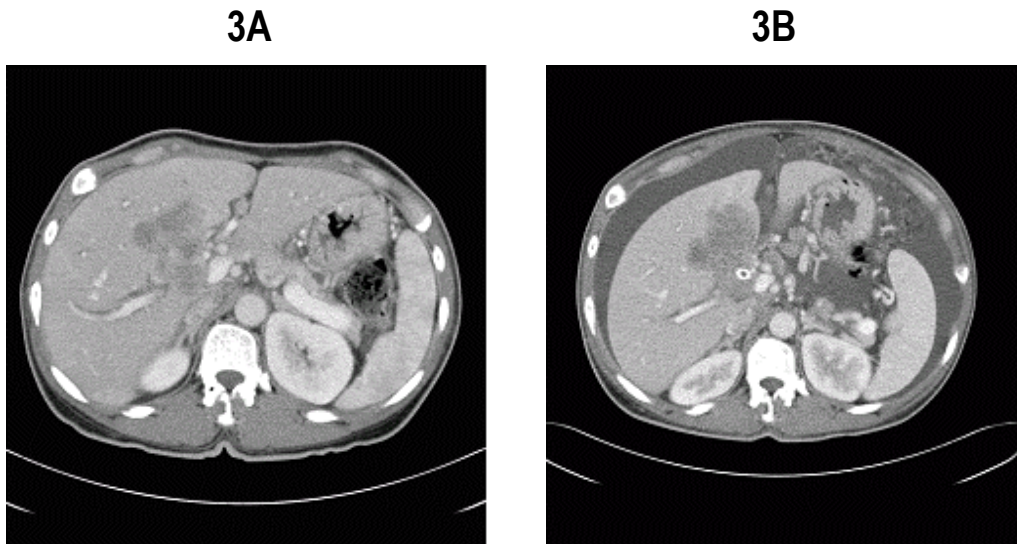


Fig. 3. Abdominal CT

- 3A. 5 cm sized soft tissue mass lesion on GB with extensive localized invasion, metastatic lymphadenopathy, and peritoneal carcinomatosis
 3B. More enlarged primary mass lesion measuring 7.5 cm with more advanced peritoneal carcinomatosis after 2 cycles of chemotherapy

L, HDL-콜레스테롤 0.8 mmol/L, LDL-콜레스테롤 5.2 mmol/L, 중성지방 4.3 mmol/L 이었다. 요화학 검사에서 빌리루빈이 2+이었다. 내분비 검사 상 당화혈색소는 6.2%, C형 펩타이드는 3.4 µg/L, 공복 혈청 인슐린 수치는 75.3 pmol/L, T₃ 1.6 nmol/L, free T₄ 15.4 nmol/L, TSH 2.22 mU/L (정상범위: T₃ 1.1~2.5 nmol/L, fT₄ 10.3~21.9 nmol/L, TSH 0.86~4.69 mU/L)이었다. 성장호르몬은 109.0 µg/L (정상 범위: 0.1~20 µg/L), 인슐린양 성장인자-1은 754.4 µg/L (나이, 성별 고려 정상범위: 62~350 µg/L), 인슐린양 성장인자 결합 단백질 (IGF BP3)이 3,445 µg/L (나이, 성별 고려 정상범위: 1,331~3,603 µg/L), 프로락틴은 193 µg/L (정상 범위: 3.8~31.4 µg/L)로 증가되어 있었다. 중앙 표지자 검사

중 CA 19-9이 4,716 kU/L로 증가되어 있었다.

심전도 소견: V5-6 유도에서 T파 역위, 제 III 유도 및 aVF 유도에서 T파 역위와 Q파가 관찰되어 하외측심허혈 소견 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 사진 상 심비대증 특이 소견은 관찰되지 않았다. Sella MRI상 우측 해면정맥동을 침범한 3.0×2.5 cm 크기의 뇌하수체 종괴가 관찰되었고 (Fig. 2) 복부 전산화 촬영 상 담낭 부위에 5 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며 담도, 간문 부위로의 침범으로 인해 간내 담관이 확장되어 있었고 복부에 암종증 소견 보였다 (Fig. 3).

조직학적검사: 담즙 세포병리 검사에서 선암으로 판정되

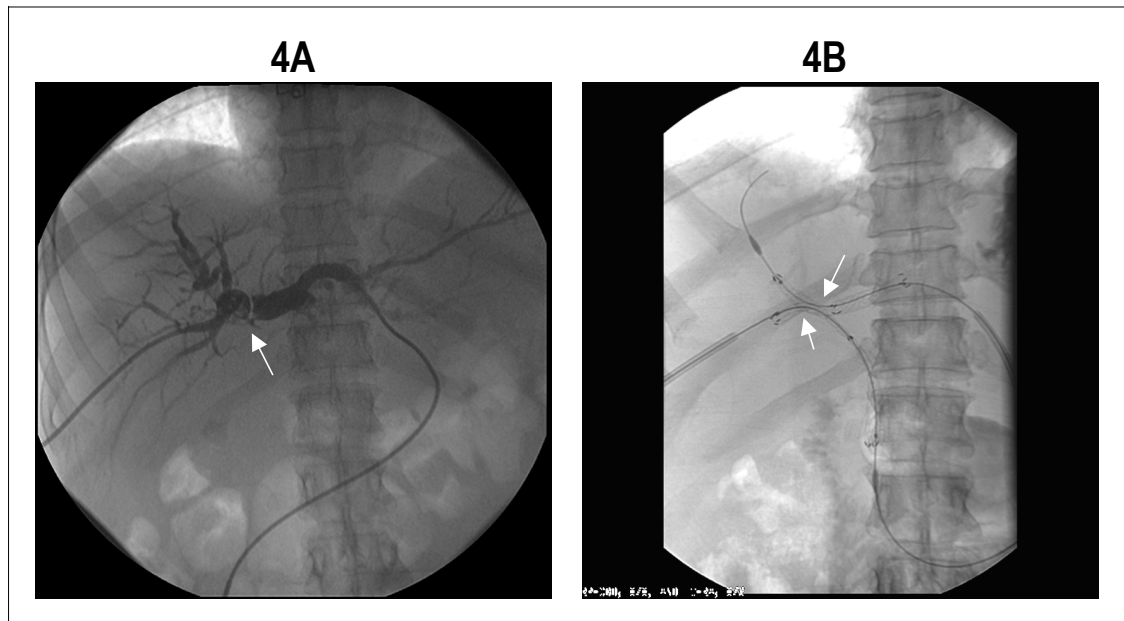


Fig. 4. Cholangiogram

4A. Bilateral intrahepatic duct dilatation on hilar level

4B. Left-to-right anterior and right posterior-to-common bile duct metallic biliary stent inserted state

었다.

치료 및 경과: 이상의 소견으로 성장호르몬 분비 뇌하수체 거대선종과 진행된 담낭암으로 진단하였다. 폐색성 황달에 대해 경피적 담관배액술 및 스텐트 삽입술을 시행하였으며 이 후 총 빌리루빈 수치가 0.5 mg/dL로 정상화 되었다 (Fig. 4). 입원 28일째부터 5-fluorouracil 1,500 mg, cisplatin 100 mg으로 주기적 항암화학요법을 시행하기 시작하였고 뇌하수체 거대선종에 대해서는 octreotide 300 µg을 경피적으로 주사하기 시작하였다. 그러나 두 차례 항암화학요법 후 담낭 암종증에 의한 통증 및 복수가 점점 악화되던 중, 환자가 보존적의 치료만을 원해, 항암화학요법은 중단하고 퇴원 하였으며 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

1886년 Marie[3]가 말단비대증에 대해 처음 기술한 이후로 말단비대증의 병태생리, 역학, 진단, 치료, 임상적 특징들에 대한 연구들이 많이 이루어져 왔으며, 이들을 토대로 말단비대증 환자들이 성장 호르몬과 인슐린양 성장인자-1의 과잉생산으로 인해 전신적인 합병증을 겪게 된다는 사실들이 밝혀지고 있다[1].

말단비대증의 여러 합병증들 중 환자의 생존율과 관련 있다고 밝혀진 것으로는 심혈관계, 호흡기계 합병증과 악성 종양이 있다[1]. 심근세포에는 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1 수용체들이 존재하여 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1의 과잉분비는 좌심실비대를 일으키게 되며 이로 인해

부정맥, 심부전 등이 초래될 수 있으나, 호르몬수치가 정상화됨에 따라 이들 모두, 특히 50세 미만의 환자들에서, 정상화 되거나 진행이 멈출 수 있다[1]. 또한, 고지혈증, 당뇨병 등의 대사성 합병증이 동반되어 있는 경우가 많고, 고혈압, 관상동맥 질환의 발병률이 높다[1].

말단비대증 환자에서 두 번째로 흔한 사망 원인은 호흡기계 합병증으로서, 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1은 구강의 연부조직과 점막의 비대를 일으켜 인후 기도(pharyngeal airway)를 좁게 하고, 이로 인해 폐쇄성 수면 무호흡증을 초래하거나, 호흡중추에 신경학적 자극을 주어 중추성 수면 무호흡증을 일으켜 사망에 이르게 될 수 있다. 또한, 호흡기계 상피세포의 폐포세포 및 평활근 세포의 과다증식과 간질 조직의 비후를 일으켜 폐 탄력성을 감소시키고 전반적인 폐기능을 떨어뜨리게 된다[1].

성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축과 암의 발생과의 연관성에 대해서 많은 연구들이 있다. 말단비대증 환자에서 암의 발생률이 확실히 증가한다는 연구 결과는 아직 없으나 성장호르몬 수치가 잘 조절되지 않는 암 환자에서 암의 진행이 더 빠르며 말단비대증 환자의 전반적인 사망률과 암에 의한 사망률이 성장호르몬의 조절 정도와 상관관계가 있다고 보고되고 있다[4,5,6,7]. 종양 조직에서 인슐린양 성장인자-1 수용체의 발현이 증가되어 있고 활성화된 인슐린양 성장인자-1 수용체가 세포 변형을 일으킨다는 보고가 있으며[8,9] Yamaguchi 등[10]은 간세포암종을 동반한 말단비대증 환자에서 간세포암종 조직에서 인슐린양 성장인자-1 수용체의 mRNA 양이 정상 간조직에서 보다 증가되었다는

것을 증명하였다. Moon 등[11]은 매우 고용량의 성장호르몬이 투약된 쥐에서 림프계의 과증식과 폐 림프육종증증의 암이 발생함을 보고하였고, Resnicoff 등[12]은 쥐에서 인슐린양 성장인자-1 수용체의 antisense mRNA를 투여한 경우, 아교모세포종 성장이 억제됨을 보였다.

성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축과 암의 발생과의 원인을 규명하기 위한 연구도 많이 진행이 되어있다. Melmed 등[13]은 인슐린양 성장인자-1은 특정 세포들이 G1기에서 S기로 넘어갈 때 필요한 분열원질(mitogen)로 작용하며 인슐린양 성장인자-1 결합 단백질(IGFBP3)이 이 과정을 저하시킨다고 하였다. Jenkins 등[14]도 성장호르몬-인슐린양 성장인자-1 축과 여러 종양의 성장이 매우 밀접한 관계를 가지고 있다는 증거들을 제시하였는데, 인슐린양 성장인자-1 수용체로 인해 시작되는 복잡한 신호전달 체계를 통해 이루어진다고 하였으며 우선 인슐린양 성장인자-1 수용체가 세포의 악성 변형에 필수적이라고 하였다. Sell 등[15,16]은 인슐린양 성장인자-1 수용체 유전자에 변이가 있는 쥐들에게 바이러스성 및 세포학적 종양형성 유전자를 투약하였을 때 변형이 일어나지 않다가 인슐린양 성장인자를 외부에서 넣어주자 변형이 일어나고, 역으로, 종양세포에서 인슐린양 성장인자-1 수용체 발현을 저하시키자 세포소멸이 일어나고 종양세포의 증식이 저하됨을 관찰하였다. 인슐린양 성장인자-1 수용체는 세포 크기의 50%를 결정지으며, 카드헤린(cadherin)과 카드헤린과 관련된 단백질을 매개로 세포들의 응집과 세포 간 접촉을 조절하는 것으로 알려져 있다[17].

최근에 스웨덴과 덴마크에서 말단비대증 환자 1,634명을 대상으로 시행한 cohort 연구에 의하면 말단비대증 환자들에서 다양한 암 발생이 증가하였는데 이 연구에서는 2명의 여자 말단비대증 환자에서만 담낭암이 동반되었다[18]. 본 증례의 환자는 46세에 당뇨병을 진단받았으며, 이는 담낭암의 평균 발병 나이가 60세 정도인데 비해 비교적 이른 나이에 발생하였으며 당뇨병의 1년 생존율이 12%, 평균 생존기간이 4.5개월로 예후가 좋지 않은 종양이긴 하지만 본 환자의 경우 병이 더욱 급속히 진행된 점이 아마도 증가된 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1에 의한 것으로 생각된다.

현재 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1이 세포분열을 촉진하여 대장암, 갑상선암, 유방암 등, 여러 종양의 발생을 증가시킨다고 알려져 있지만[6,19,20,21] 그 외의 다른 종양과 말단비대증과의 연관성에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없고, 몇몇의 연구자에 의해 그 가능성에 대해서만 언급되고 있는 상황이다. 본 증례와 같이 말단비대증 환자에서 담낭암이 발생한 것이 단순한 우연의 일치인지 아니면 두 질환 사이에 어떤 연관성이 내재된 것인지는 아직 분명하게 규명되어 있지 않다.

따라서 저자들은 말단비대증과 담낭암이 함께 발견된 증

례를 경험하고 특히, 환자의 담낭암의 임상경과가 급속히 진행된 점에 비추어 담낭암의 진행이 과다한 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-1의 자극에 의해 가능함과 더불어 두 질환의 연관성에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 또한 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-1이 정확히 어떤 세포에서 어느 단계에 작용하여, 어떤 다른 인자들과의 상호작용을 통해, 종양의 발생을 증가시키는지 지속적인 연구가 필요하겠다.

요 약

말단 비대증은 증가된 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1의 성장촉진작용으로 인하여 다양한 심혈관계, 호흡기계, 내분비계 합병증 및 악성 종양 발생의 위험이 증가하는 것으로 여겨지고 있다. 특히, 인슐린양 성장인자-1은 대장용종 및 대장암 발생과 깊은 연관성이 있고, 그 이외에도 말단비대증 환자에서 갑상선암, 뇌종양, 신장암 발생이 증가한다고 보고되어 있는데, 본 저자들은 국내에서 아직까지 보고되지 않은 말단비대증 환자에서 동반한 담낭암 1예를 경험하고 이 두 질환의 가능한 연관성에 대해 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102-152, 2004
2. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Møller L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr: Acromegaly and cancer risk, A cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Cause Control* 13:395-400, 2002
3. Pierre M: Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière no congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Rev Med Fran* 6:297-333, 1886
4. Wass JA: Growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. *J Endocrinol* 155:S17-S19, 1997
5. Jenkins PJ, Besser M: Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2935-2941, 2001
6. Webb SM, Casanueva F, Wass JA: Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary* 5: 21-25, 2002
7. Orme SM, McNally RJ, Cartwright R, Belchetz PE:

- Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab* 83:2730-2934, 1998
8. Lin B, Kinoshita Y, Hato F, Tsuji Y: *Enhancement of DNA synthetic activity of thymic lymphocytes by the culture supernatant of thymic epithelial cells stimulated by growth hormone. Cell Mol Biol* 43:351-359, 1997
 9. LeRoith D, Baserga R, Helman L, Roberts C: *Insulin-like growth factors and cancer. Ann Intern Med* 122: 54-59, 1995
 10. Yamaguchie M, Tate G, Yoshizawa Y, Midorikawa T, Sanada Y, Kumada K: *Hepatocellular carcinoma in a patient with acromegaly and high serum levels of insulin-like growth factor I: report of a case. Surg Today* 32:1008-1011, 2002
 11. Moon HD, Simpson ME, Li CH, Evans HM: *Neoplasia in rats treated with pituitary growth hormone I, pulmonary and lymphatic tissues. Cancer Res* 14: 297-308, 1950
 12. Resnicoff M, Li W, Basak S, Herlyn D, Baserga R, Rubin R: *Inhibition of rat C6 glioblastoma tumor growth by expression of insulin-like growth factor-1 receptor antisense mRNA. Cancer Immunol Immunother* 42:64-68, 1996
 13. Melmed S: *Acromegaly and cancer: not a problem?. J Clin Endocrinol Metab* 86:2929-2934, 2001
 14. Jenkins PJ, Bustin SA: *Evidence for a link between IGF-I and cancer. European J Endocrinol* 151:S17-S22, 2004
 15. Sell C, Dumenil G, Deveaud C, Miura M, Coppola D, DeAngelis T, Rubin R, Efstratiadis A, Baserga R: *Effect of a null mutation of the type 1 IGF receptor gene on growth and transformation of mouse embryo fibroblasts. Mol Cell Biol* 14:3604-3612, 1994
 16. Sell C, Rubini M, Rubin R, Liu JP, Efstratiadis A, Baserga R: *Simian virus 40 large tumor antigen is unable to transform mouse embryonic fibroblasts lacking type-1 insulin-like growth factor receptor. Proc Natl Acad Sci USA* 90:11217-11221, 1993
 17. Mauro L, Surmacz E: *IGF-1 receptor, cell-cell adhesion, tumour development and progression. J Mol Histol* 35:247-253, 2004
 18. Baris M, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkhaer L, Ekblom A, Olser JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr: *Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. Cancer Cause Control* 13:395-400, 2002
 19. Klein I, Parveen G, Gavalier JS, and Vanthiel DH: *Colonic polyps in patients with acromegaly. Ann Intern Med* 97:27-30, 1982
 20. Balkany C, Cushing GW: *An association between acromegaly and thyroid carcinoma. Thyroid* 5:47-50, 1995
 21. Cheung NW, Boyages SC: *Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf)* 47:323-327, 1997